

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-6

УДК 615.224:612.172.2:612.766.1-092.9

Влияние регуляторного пептида тафтцин-pro-gly-pro на показатели вариабельности ритма сердца крыс в условиях различной физической активности

В.Н. Коробова¹ , А.О. Ворвуль¹ , И.И. Бобынцев¹ ,
Л.А. Андреева² , Н.Ф. Мясоедов²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
пл. Ак. Курчатова, д. 2, г. Москва, 123182, Российская Федерация
Автор для переписки: А.О. Ворвуль (vorvul1996@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Исследовано кардиотропное действие синтетического пептида с анксиолитическим действием тафтцина-Pro-Gly-Pro (тафтцин-ПГП) в условиях стресса. Ранее влияние данного пептида на состояние сердечно-сосудистой системы, играющей важную роль в адаптивных реакциях организма, не было изучено. **Цель исследования:** Изучить влияние регуляторного пептида тафтцин-Pro-Gly-Pro на показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) крыс в условиях различной физической активности. **Материалы и методы:** Исследование выполнено на 48 крысах Вистар. Показатели ВРС регистрировали при помощи комплекса «Физиобелт 2.5.1» (Нейроботикс, Россия) и анализировали по статистическим, геометрическим и спектральным показателям. Тафтцин-ПГП вводили внутривенно в дозах 80, 250 и 750 мкг/кг однократно в объеме 1 мкг/кг. Исследование выполнено в 4 этапа: 1 – после адаптации к устройству (до введения пептида), 2 – через 15 минут после введения пептида, 3 – после физической нагрузки (2-минутный бег на тредмиле), 4 – после 15-минутного отдыха. **Результаты:** В дозе 80 мкг/кг тафтцин-ПГП оказывал выраженный адаптогенный эффект в виде поддержания исходного уровня функционирования регуляторных механизмов как при физической нагрузке, так и в период восстановления. В дозе 250 мкг/кг тафтцин-ПГП приводил к дезорганизации вегетативной регуляции на уровне автономного и центрального контуров регуляции сердечного ритма. Введение пептида в дозе 750 мкг/кг стабилизировало механизмы регуляции сердечного ритма при повышенной физической активности, однако вызывало дис-

баланс регуляции сердечного ритма в период восстановления. **Заключение:** Внутривенное введение тафтцина-ППП крысам Вистар оказывало дозозависимое действие на регуляцию сердечного ритма на всех этапах эксперимента: в покое (через 15 мин после введения), после физической нагрузки и в период восстановления.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма; тафтцин-ППП; физическая нагрузка; тредмил

Для цитирования: Коробова ВН, Ворвуль АО, Бобынцев ИИ, и др. Влияние регуляторного пептида тафтцин-про-гли-про на показатели вариабельности ритма сердца крыс в условиях различной физической активности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(3):407-422. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-6

Effects of taftsins-pro-gly-pro peptide on heart rate variability indices in rats in different motor activities

Viktoria N. Korobova¹ , Anton O. Vorvul¹ , Igor I. Bobyntsev¹ ,
Lyudmila A. Andreeva² , Nikolay F. Myasoedov² 

¹ Kursk State Medical University,
3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

² Kurchatov Institute,
2 Academician Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russia
Corresponding author: Anton O. Vorvul (vorvul1996@mail.ru)

Abstract

Background: The cardiotropic effects of a synthetic peptide with the anxiolytic activity of taftsins-Pro-Gly-Pro (taftsins-PGP) under stress was investigated. Previously, the effect of this peptide on the state of the cardiovascular system, which plays an important role in the adaptive reactions of the body under stress, has not been studied. **The aim of the study:** To study the effect of the regulatory peptide taftsins-Pro-Gly-Pro on the heart rate variability (HRV) indices of rats under conditions of various motor activity. **Materials and methods:** The study was performed on 48 Wistar rats. HRV indices were recorded using the Physiobelt 2.5.1 complex (Neurobotics, Russia) and analyzed by statistical, geometric and spectral indicators. Taftsins-PGP was administered intraperitoneally at doses of 80, 250 and 750 µg/kg once in a volume of 1 µl/kg. The study was performed in 4 stages: 1 – after adaptation to the device (before the introduction of the peptide), 2 – 15 minutes after the introduction of the peptide, 3 – after physical exertion (2-minute treadmill run), 4 – after a 15-minute rest. **Results:** At a dose of 80 µg/kg, taftsins-PGP had a pronounced adaptogenic effect in the form of maintaining the initial level of functioning of regulatory mechanisms both during physical exertion and during recovery. At a dose of 250 µg/kg, taftsins-PGP led to disorganization of autonomic regulation at the level of the autonomous and central circuits of heart rate regulation. The introduction of the peptide at a dose of 750 µg/kg stabilized the mechanisms of regulation of heart rate with increased physical activity, but caused an imbalance in the regulation of heart rate during recovery. **Conclusion:** Intraperitoneal administration of taftsins-PGP to Wistar rats had a dose-dependent and multidirectional effect on the regulation of heart rate at all stages of the experiment: at rest (15 minutes after administration), after physical exertion and during recovery.

Keywords: heart rate variability; taftsins-PGP; physical activity; treadmill

For citation: Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II, et al. Effects of taftsin-pro-gly-pro peptide on heart rate variability indices in rats in different motor activities. Research Results in Biomedicine. 2024;10(3):407-422. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-3-0-6

Введение. Регуляторные пептиды являются эндогенными соединениями с полифункциональной биологической активностью, которые в организме формируют единый континуум [1]. Данные их свойства обуславливают их важную роль в поддержании гомеостаза при различных состояниях, в том числе в условиях стресса [2].

К числу регуляторных пептидов в полной мере можно отнести тафтцин (Thr-Lys-Pro-Arg) и его защищенный с С-конца глипролином Pro-Gly-Pro (ПГП) аналог тафтцин-ПГП, который является действующим веществом лекарственного препарата Селанк® (АО ПЕПТОГЕН Инновационный научно-производственный центр, Россия). Тафтцин-ПГП оказывает анксиолитическое действие, улучшает когнитивные процессы у лабораторных животных, повышает адаптационные возможности при физической нагрузке [3-6]. Показано, что тафтцин-ПГП обладает иммуномодулирующим, антикоагулянтным, антиульцерогенным и гепатопротекторным действием в условиях стресса [7, 8, 9]. Таким образом, тафтцин-ПГП оказывает комплексное стресс-лимитирующее действие.

Морфофункциональные изменения в миокарде при стрессорном воздействии обуславливают актуальность изучения кардиопротективных эффектов регуляторных пептидов [10]. В частности, пептид АКТГ4-7-ПГП («Семакс») обладает кардиопротективным действием за счет устранения гиперактивации симпатического отдела вегетативной нервной системы в условиях острой ишемии миокарда и ишемии-реперфузии [11]. При этом исследования эффектов тафтцина-ПГП на состояние сердечно-сосудистой системы ранее не проводились.

Одним из информативных методов исследования нейрогуморальной регуляции является изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) [12]. Оценка ВРС позволяет оценить состояние центральных и

периферических отделов симпатической и парасимпатической нервной системы, а также их изменения в различных условиях и состояниях. С учетом выраженного нейротропного действия тафтцина-ПГП, представляется актуальным изучение его влияния на состояние вегетативной регуляции у лабораторных животных с использованием оценки ВРС, в том числе для поиска информативных критериев оценки адаптивных реакций организма.

Цель исследования. Изучить влияние регуляторного пептида тафтцин-ПГП на показатели вариабельности ритма сердца крыс в условиях различной физической активности.

Материалы и методы исследования. Исследуемые животные: 48 крыс Вистар (24 самца и 24 самки) массой 250-300 г в возрасте 5-6 месяцев. Крысы были получены из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Условия содержания: пластиковые клетки, температура воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, световой режим 12 часов – свет, 12 часов – темнота, свободный доступ к гранулированному корму и воде. В каждой клетке было по 4-5 однополых особей. Работа с животными выполнялась в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Научное исследование было одобрено Региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете протокол № 1 от 17.02.2022 г.

Показатели вариабельности ритма сердца регистрировали при помощи программно-аппаратного комплекса «Физиобелт 2.5.1» (Нейроботикс, Россия) в условиях свободного перемещения крысы. Для адаптации животного к условиям эксперимента до его начала крысам проводили

пробные записи длительностью 5 минут 3 раза в неделю. Анализ вариабельности ритма сердца проводили с использованием статистических, геометрических, и спектральных показателей [12]. Статистические показатели: ЧСС, RRNN, SDNN, RMSSD, pNN3, pNN5, pNN10, CV. Геометрические показатели: Mo, AMo, BP, ИБР, ПАПР. Спектральные показатели: TP, HF (мс^2), LF (мс^2), VLF (мс^2), HF (%), LF (%), VLF (%), LF/HF, IC [13, 14].

В работе использовали тафтцин-ППП, синтезированный в Институте молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт», который хранили в виде порошка при -20°C . Пептид растворяли в физиологическом растворе и вводили внутривентально в дозах 80, 250 и 750 мкг/кг [15, 16] однократно в объеме 1 мл/кг массы тела животного. Использованные дозы пептида выбраны с учетом литературных данных об установленных эффективных дозах препарата. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме. Каждая группа включала 12 животных (6 самцов и 6 самок).

Эксперименты выполняли в дневное время с 10 до 14 часов. Первая запись (запись 1) кардиосигнала начиналась после 15 минутной адаптации крысы к устройству Физиобелт в условиях чистой пустой пластиковой клетки аналогичной той, в которой исходно содержались животные. Следующим этапом исследования было внутривентальное введение животному тафтцина-ППП или физиологического раствора с последующей записью кардиосигнала через 15 минут после инъекции (запись 2). Далее крыса выполняла физическую нагрузку: двухминутный бег на тредмиле (Treadmill LE8710, Panlab, Испания) со скоростью 15 м/мин при угле наклона беговой дорожки 15° . Непосредственно после завершения бега проводили регистрацию кардиосигнала животного (запись 3). По окончании записи 3 животное возвращали в его клетку для восстановления и через 15 минут выполняли четвертую запись кардиосигнала (запись 4).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием Statistica

13 (TIBCO Software Inc., США) и R v.4.1.0 в интегрированной среде разработки RStudio Desktop v. 1.4.1717 (RStudio, PBC; США). Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий определяли с помощью критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна (для непарных выборок) (функция `dunn.test`) из пакета `dunn.test`) и критерием Фридмана с апостериорными сравнениями с апостериорным тестом Ковнера (для парных выборок) (функция `posthoc.friedman.conover.test`) из пакета `PMCMR`). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ исходных значений изучаемых показателей ВРС позволил установить отсутствие достоверных различий между группами, что подтверждает однородность сформированных групп (Табл. 1). Процентное распределение спектральных показателей ВРС во всех группах имело следующую градацию VLF (более 50%) > LF (25-30%) > HF (17-19%), что свидетельствует о преобладании автономной нейрогуморальной регуляции на синусовый ритм. Во время записи животные находились в покое или спокойно передвигались по клетке, что позволяет говорить об отсутствии стрессоров. В работах Е.В. Курьяновой с соавторами было установлено, что у беспородных крыс в состоянии покоя обычно преобладают HF-волны, составляющие большую часть спектра и свидетельствующие о высокой сопряженности сердечного ритма с дыхательными движениями, что обеспечивается парасимпатической регуляцией [17, 18, 19]. Данный факт может объясняться различными выборками экспериментальных животных, методиками записи кардиосигнала и последующего его преобразования, что подтверждает необходимость разработки стандартизированных подходов к изучению ВРС. В ранее опубликованной нами работе представлены результаты оценки ВРС у самок крыс Вистар в условиях различной физической активности, которые свидетельствует, что градация спектральных показателей VLF > LF > HF характерна для состояния покоя подопытных животных [20].

Исходные значения показателей variability ритма сердца у крыс Вистар
в покое (M±SD)

Table 1

Baseline values of HRV indices in Wistar rats at rest

Показатели	Группы			
	Контроль (n = 12)	1	2	3
		80 мкг/кг (n = 12)	250 мкг/кг (n = 12)	750 мкг/кг (n = 12)
Статистические показатели				
ЧСС, уд/мин	455,5±28,7	422,9±34,9	450,87±26,4	446,3±24,2
RRNN, мс	132,2±8,6	142,7±11,6	133,52±8,3	134,8±7,4
SDNN, мс	109,7±66,0	107,8±90,9	59,00±67,0	83,5±61,3
RMSSD, мс	10,0±3,1	9,6±4,2	6,62±4,1	8,4±3,8
pNN3, %	66,1±21,7	73,6±23,9	56,08±28,8	61,5±25,9
pNN5, %	54,8±24,6	63,1±25,6	40,25±27,3	45,0±25,4
pNN10, %	33,8±23,2	42,5±20,6	22,42±22,3	26,5±21,9
CV,%	82,1±46,1	73,8±59,2	44,39±51,6	61,2±43,6
Геометрические показатели				
Мо, мс	132,3±11,9	142,7±11,2	133,67±8,0	135,3±8,6
АМо, мс	33,4±9,7	48,7±11,0	43,83±9,8	41,1±13,1
ВР, мс	47,2±17,8	46,6±17,8	33,42±21,8	39,7±19,8
ИВР, отн.ед.	0,8±0,3	1,2±0,5	1,87±1,1	1,7±2,1
ПАПР, отн.ед.	0,3±0,1	0,3±0,1	0,33±0,1	0,3±0,1
Спектральные (частотные) показатели				
TP, мс ²	177674,0±160660,5	98782,4±150161,1	43942,50±41958,9	111530,5±98936,3
HF, мс ²	8898,6±6172,3	12153,4±11476,7	7140,46±8933,1	10539,2±9727,6
LF, мс ²	63948,0±79040,6	19009,7±27989,6	14561,68±20617,3	38348,0±60676,6
VLF, мс ²	104827,4±88448,1	67619,2±111621,2	22240,36±20728,0	62643,4±62924,2
HF, %	17,3±21,7	16,8±18,2	18,93±13,2	12,1±10,0
LF, %	30,1±16,1	28,0±7,4	25,76±15,1	26,8±18,9
VLF, %	52,7±27,8	55,2±23,2	55,31±24,6	61,1±23,7
LF/HF	6,7±6,8	1,4±0,7	2,08±1,7	3,6±3,7
IC	33,3±39,6	6,0±4,3	16,37±29,4	22,8±42,1

Значения показателей ВРС после введение исследуемым животным пептида тафтцин-ППП представлены в таблице 2. Полученные результаты позволили установить особенности изменения показателей ВРС после внутрибрюшинной инъекции и достоверные межгрупповые различия.

В группе крыс, получавших дозу пептида 80 мкг/кг, регистрируется ряд достоверных различий с группой контроля, наиболее значимые – в отношении величины АМо и спектральных характеристик HF и VLF (%), LF/HF и IC. Указанные изменения позволяют установить выраженную сбалансированность активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной системы и автономность регуляции сердечного ритма в группе животных после введения пептида по сравнению с группой контроля [18, 19]. Данный факт позволяет предположить наличие адаптивного эффекта тафтцина-ППП 80 мкг/кг на нейрогуморальные механизмы регуляции сердечного ритма.

Достоверные различия в значениях показателей pNN3, pNN5, pNN10, АМо, ПАПР, LF (%), VLF (%) и IC установлены между группами животных, получавших дозу пептида 80 и 250 мкг/кг. Данный факт свидетельствует в пользу сделанного выше предположения об адаптивном действии пептида в дозе 80 мкг/кг, стабилизирующем функциональное состояние организма. При этом введение пептида в дозе 250 мкг/кг вызывает увеличение активности сегментарных влияний с дисбалансом в механизмах централизации управления сердечным ритмом [17].

Различия между группами животных, получавших тафтцин-ППП в дозах 80 и 750 мкг/кг, были установлены по ряду следующих показателей: SDNN, RMSSD, pNN3, pNN5, pNN10, BP, LF. Данный факт свидетельствует, что функциональное состояние животных, получавших пептид в дозе 80 мкг/кг, было оптимальным и проявлялось умеренной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне катехоламинергической регуляции и доминирования автономного контура на

ритм сердца. При этом пептид в дозе 750 мкг/кг вызвал разобщение механизмов центральной и автономной регуляции с дисбалансом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [18].

Сравнение величины показателей ВРС группы животных, получавших пептид в дозе 250 мкг/кг, с группой контроля показало достоверное различие лишь в значениях показателя LF (мс^2), который отражает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [21]. Однако, отсутствие различий в статистических и геометрических показателях ВРС, также отражающих эффекты симпатической регуляции – SDNN, CV, Мо, ИБР, и одинаковое соотношение относительных спектральных характеристик $\text{VLF} > \text{LF} > \text{HF}$ между указанными группами позволяет считать установленное различие статистической погрешностью.

Анализ показателей АМо, ПАПР, ТР и VLF в группах животных, получавших тафтцин-ППП в дозах 250 и 750 мкг/кг, позволил установить, что при более высокой дозе наблюдается нарушение централизации управления сердечным ритмом и уменьшается роль гуморальной регуляции на фоне преобладания парасимпатических влияний.

Сравнительный анализ величины показателей ВРС у животных, получавших пептид в дозе 750 мкг/кг, с группой контроля позволил установить достоверные различия по большинству статистических, геометрических и спектральных параметров. Полученные результаты свидетельствуют о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (SDNN, RMSSD) и высоком уровне мобилизации системы кровообращения (АМо) в группе животных, получавших тафтцин-ППП в дозе 750 мкг/кг. Однако, низкий уровень общей мощности спектра (ТР) и индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) свидетельствует о недостаточных адаптационных возможностях и относительном вегетативном балансе между симпатическим и парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы.

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца у крыс Вистар после введения тафтицина-ПГП (M±SD)

Table 2

HRV indices of Wistar rats after taftsins-PGP administration (M±SD)

Показатели	Группы			
	Контроль (n = 12)	1	2	3
		80 мкг/кг (n = 12)	250 мкг/кг (n = 12)	750 мкг/кг (n = 12)
Статистические показатели				
ЧСС, уд/мин	423,5±27,2 ³	435,2±27,4	432,17±31,1	455,0±31,6*
RRNN, мс	142,2±9,3 ³	138,4±8,8	139,55±10,8	132,5±9,8*
SDNN, мс	132,3±107,7 ³	92,5±45,2 ³	62,77±75,6	49,8±53,0*. ¹
RMSSD, мс	10,4±5,0 ³	9,3±2,6 ³	7,09±3,7	6,2±3,6*. ¹
pNN3, %	65,7±26,2	80,2±9,5 ^{2, 3}	53,17±28,0 ¹	56,8±27,8 ¹
pNN5, %	55,2±30,7	68,8±13,9 ^{2, 3}	39,42±28,9 ¹	42,9±28,7 ¹
pNN10, %	36,0±29,6	46,9±16,6 ^{2, 3}	21,08±22,3 ¹	22,5±22,1 ¹
CV, %	91,5±72,6 ³	66,4±32,6	43,27±45,8	37,2±37,8*
Геометрические показатели				
Мо, мс	142,3±9,5 ³	137,3±8,6	139,83±12,9	132,1±8,4*
АМо, мс	34,8±7,6 ^{1,3}	52,8±9,2*. ²	38,33±13,4 ³	53,9±16,9*. ²
ВР, мс	52,2±27,3 ³	41,6±11,3 ³	32,42±19,1	29,1±17,5*. ¹
ИВР, отн.ед.	0,9±0,6 ^{1, 3}	1,4±0,5*	1,42±0,7	3,0±3,2*
ПАПР, отн.ед.	0,2±0,1 ^{1, 3}	0,4±0,1*. ²	0,28±0,1 ^{1, 3}	0,4±0,1*. ²
Спектральные (частотные) показатели				
ТР, мс ²	176376,2±175876,8 ³	74315,5±92159,4	73794,90±53649,8 ³	35166,9±28039,1*. ²
HF, мс ²	9875,1±8566,9	9719,6±4427,1	6218,76±7813,3	5539,8±6295,2
LF, мс ²	29379,2±26441,5 ^{2, 3}	15361,0±16820,6 ³	9820,51±11842,5*	4799,6±4801,2*. ¹
VLF, мс ²	137122,0±152541,7 ³	49234,9±76925,7	57755,62±41291,7	24827,5±20524,9*
HF, %	7,8±7,6 ¹	12,1±16,1*	11,48±11,7	16,9±14,9
LF, %	17,8±11,8	20,7±10,1 ^{2, 3}	13,07±8,3 ¹	14,2±6,7 ¹
VLF, %	74,3±17,8 ¹	67,2±23,2*. ²	75,45±17,8 ^{1, 3}	68,9±20,7 ²
LF/HF	3,8±2,4 ^{1, 3}	1,5±1,2*	2,31±2,0	1,2±0,6*
IC	36,6±39,0 ¹	6,7±8,2*. ²	33,60±43,0 ¹	13,9±15,5

Примечание: p<0,05: * – по сравнению с группой контроля, ¹ – по сравнению с группой 80 мкг/кг, ² – по сравнению с группой 250 мкг/кг, ³ – по сравнению с группой 750 мкг/кг

Note: p<0.05 compared to: * – control group, ¹ – group 80 µg/kg, ² – group 250 µg/kg, ³ – group 750 µg/kg

Также при этом обращает внимание нехарактерное для других групп процентное распределение частотных характеристик $VLF > HF > LF$. Таким образом, после введения пептида в дозе 750 мкг/кг получены достаточно противоречивые данные, которые могут объясняться метаболическим и адаптогенным эффектом регуляторного пептида, усиливающим автономную регуляцию на уровне системы кровообращения без доминирующей роли высших отделов нервной регуляции [20, 22].

Таким образом, однократное введение регуляторного пептида тафтцин-ППП в дозе 80 мкг/кг оказывало выраженное адаптогенное действие на нейрогуморальные механизмы регуляции ВРС, в дозе 250 мкг/кг не оказывало существенного влияния, а в дозе 750 мкг/кг вызвало разобщение механизмов централизации управления сердечным ритмом и дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

В таблице 3 представлены результаты показателей ВРС, полученные непосредственно после двухминутного бега на тредмиле. Выбранная физическая нагрузка не сопровождалась электростимуляцией.

Как видно из таблицы, в контрольной группе наблюдалось повышение общей мощности спектра (TP) и низкочастотного компонента (LF), коэффициента вариации (CV), свидетельствующее о напряженности регуляторных механизмов и активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [17]. У животных, получавших тафтцин-ППП 80 мкг/кг, в сравнении с контрольной группой установлены достоверные различия по величине показателей ЧСС, RRNN, АМо и ПАПР. Данный факт свидетельствует о сохраняющемся адаптогенном эффекте пептида в виде стабильности величины показателей ВРС на фоне повышенной физической активности.

Также отмечалось различие в величине показателей RMSSD, pNN3, pNN5, pNN10, ВР, HF (ms^2) и IC между группами животных с дозировкой пептида тафтцин-ППП 80 мкг/кг и 250 мкг/кг, что может являться проявлением вегетативного дисбаланса, который увеличивается с увеличением дозы пептида, и различного уровня

механизмов централизации управления сердечным ритмом. При этом значимые различия между величинами показателей ВРС при дозах пептида 80 и 750 мкг/кг отсутствовали.

По всем статистическим показателям ВРС, а также Мо, ВР, ИВР и HF (ms^2) после введения пептида в дозе 250 мкг/кг установлены значимые различия в сравнении с контрольной группой, которые могут свидетельствовать о повышении влияния вегетативной нервной системы на функцию синусового узла с превалированием парасимпатических эффектов на фоне действия регуляторного пептида. При этом высокое значение IC в группе 250 мкг/кг в сочетании с сохранением исходного соотношения спектральных характеристик $VLF > LF > HF$ может свидетельствовать о вовлечении гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в регуляцию функции синусового узла и мобилизации метаболических резервов организма [19].

Сравнение полученных данных у животных с дозами тафтцина-ППП 250 и 750 мкг/кг показало достоверные различия между параметрами ЧСС, RRNN, LF/HF и IC. Данный факт свидетельствует о том, что более высокая доза регуляторного пептида на фоне повышенной физической активности позволяет быстро мобилизовать резервы организма посредством централизации управления сердечным ритмом без перенапряжения автономной регуляции.

Введение пептида в дозе 750 мкг/кг также вызывало достоверно значимые в сравнении с контрольной группой различия по показателям АМо, ИВР, LF (ms^2), LF/HF. Однако полученные результаты имеют достаточно неоднозначный характер, т.к. геометрические параметры ВРС свидетельствуют о превалировании роли симпатической нервной системы в группе контроля, тогда как частотные показатели отражают повышение активности симпатической нервной системы у получавших пептид крыс [23]. При этом комплексный анализ ВРС после введения пептида свидетельствует о стабильности функционального состояния животных после повышенной физической активности, поддерживаемой балансом вегетативной регуляции и повышением сегментарных влияний на сердечный ритм.

Таблица 3

Показатели вариабельности ритма сердца у крыс Вистар
после физической нагрузки (M±SD)

Table 3

HRV indices of Wistar rats after physical activity (M±SD)

Показатели	Группы			
	Контроль (n = 12)	1	2	3
		80 мкг/кг (n = 12)	250 мкг/кг (n = 12)	750 мкг/кг (n = 12)
Статистические показатели				
ЧСС, уд/мин	464,1±23,1 ^{1, 2}	442,3±22,9*, ³	439,15±25,4*, ³	462,5±24,5 ^{1,2}
RRNN, мс	129,6±6,8 ^{1, 2}	136,0±6,9*	137,05±8,0*, ³	130,1±7,2 ²
SDNN, мс	154,1±122,8 ²	119,7±75,8	61,33±74,3*	93,5±98,9
RMSSD, мс	11,7±4,4 ²	10,3±3,9 ²	6,67±4,3*, ¹	8,2±5,3
pNN3, %	72,3±18,1 ²	74,3±21,2 ²	42,50±29,8*, ¹	59,8±26,1
pNN5, %	61,8±22,1 ²	62,8±23,8 ²	28,58±26,4*, ¹	47,8±27,0
pNN10, %	42,1±22,4 ²	44,1±21,5 ²	15,67±21,0*, ¹	29,8±24,7
CV, %	116,5±84,2 ²	87,3±54,4	44,89±55,2*	72,9±78,2
Геометрические показатели				
Мо, мс	127,7±12,5 ²	134,6±6,1	137,25±9,4*	132,0±5,5
АМо, мс	34,3±8,2 ^{1, 3}	48,6±10,0*	42,33±11,0	43,4±9,3*
ВР, мс	59,2±20,8 ²	55,1±22,8 ²	31,00±17,0*, ¹	40,2±25,4
ИВР, отн.ед.	0,7±0,3 ^{2, 3}	1,2±1,0	1,87±1,3*	1,7±1,3*
ПАПР, отн.ед.	0,3±0,1 ¹	0,4±0,1*	0,31±0,1	0,3±0,1
Спектральные (частотные) показатели				
TP, мс ²	203460,0±269461,7	111187,2±120410,3	92910,71±160784,5	76516,9±128901,4
HF, мс ²	21057,1±15244,0 ²	16010,5±12076,2 ²	6225,23±9964,7*, ¹	11193,9±18988,7
LF, мс ²	62836,2±62773,7 ³	34188,0±31448,8	23682,23±53127,8	15578,6±31659,1*
VLF, мс ²	119566,7±210197,9	60988,7±85398,1	63003,26±144713,6	49744,4±94881,7
HF, %	14,8±9,4	22,0±13,7	13,69±13,7	22,0±15,0
LF, %	35,3±20,6	31,1±10,7	26,35±19,3	24,6±12,7
VLF, %	49,9±29,0	46,9±19,1	59,96±27,2	53,4±26,2
LF/HF	2,5±1,2 ³	2,6±2,7	2,57±1,8 ³	1,2±0,5*, ²
IC	17,1±29,3	7,8±9,7 ²	73,52±27,1 ^{1, 3}	7,7±10,7 ²

Примечание: p<0,05: * – по сравнению с группой контроля, ¹ – по сравнению с группой 80 мкг/кг, ² – по сравнению с группой 250 мкг/кг, ³ – по сравнению с группой 750 мкг/кг

Note: p<0.05 compared to: * – control group, ¹ – group 80 µg/kg, ² – group 250 µg/kg, ³ – group 750 µg/kg

Таким образом, повышенная физическая активность на фоне однократного введения тафтцина-ПГП в дозе 80 мкг/кг не сопровождается значимыми отклонениями в функционировании регуляторных механизмов управления сердечным ритмом, в дозе 250 мкг/кг вызывает дисбаланс вегетативного равновесия с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и централизацией управления кардиоритмом, в дозе 750 мкг/кг – эффекты, близкие к таковым после введения пептида в дозе 80 мкг/кг.

Значения параметров ВРС исследуемых групп после 15-минутного периода восстановления представлены в таблице 4.

Сравнение показателей ВРС в период восстановления после введения пептида в дозе 80 мкг/кг с контрольными значениями позволил установить различия в уровне активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (LF (мс^2), LF/HF). Так, на фоне применения пептида наблюдается баланс всех уровней управления сердечным ритмом и функциональное состояние соответствует исходному уровню. Доза пептида 80 мкг/кг обеспечивает стабильность нейрогуморальной регуляции в условиях различной физической активности, что позволяет предположить, повышение устойчивости исследуемых животных к действию стрессоров.

Между группами животных, получавшими пептид в дозах 80 и 250 мкг/кг, значения показателей ВРС имели различия по большинству исследуемых параметров, указывающие на различия в механизмах регуляции сердечного ритма и степени их активности у подопытных животных. Снижение абсолютных значений частотных показателей в группе животных с дозировкой пептида 250 мкг/кг свидетельствует об истощении регуляторных механизмов и нарушении взаимосвязи между активностью сегментарного и надсегментарного контуров регуляции сердечного ритма [14].

Различия между группами животных, получавшими пептид в дозировке 80 и 750 мкг/кг, установлены по величине показателей ЧСС, RRNN, Мо, TP и свидетельствуют о функционировании организма в условиях

баланса регуляторных механизмов при меньшей дозе. Напротив, при высокой дозе пептида система вегетативной регуляции находится в состоянии напряжения.

Комплексный анализ показателей ВРС животных после введения пептида в дозе 250 мкг/кг в сравнении с группой контроля позволил установить различия по большинству исследуемых параметров. Так, в восстановительном периоде у животных, получавших пептид, повышена активность симпатических влияний на синусовый узел (SDNN, RMSSD, Мо), однако выраженное снижение мощности спектральных (TP, HF (мс^2), LF (мс^2), VLF (мс^2)) характеристик свидетельствует об истощении резервов и снижении активности всех механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

При этом различий в показателях ВРС между группами животных, получавшими пептид в дозах 250 и 750 мкг/кг, не установлено.

После введения тафтцина-ПГП в дозе 750 мкг/кг в сравнении с контрольными значениями существенные изменения установлены по следующим параметрам ВРС: ЧСС, RRNN, SDNN, RMSSD, CV, Мо, BP, TP, HF (мс^2), LF (мс^2), VLF (мс^2). Данные изменения в восстановительном периоде отражают напряжение симпатического отдела вегетативной нервной системы в сочетании с парасимпатическими влияниями, а также активацию механизмов централизации управления сердечным ритмом посредством высших центров вегетативной регуляции на фоне применения пептида [24].

Таким образом, анализ результатов ВРС после периода восстановления в исследуемых группах животных позволил установить, что в группе животных, получавших тафтцин-ПГП в дозе 80 мкг/кг, поддерживается стабильное функциональное состояние и сбалансированность работы регуляторных механизмов организма. У животных, получавших пептид в дозах 250 и 750 мкг/кг, установлены однотипные изменения в виде истощения резервов адаптации, напряжения регуляторных механизмов как центрального, так и автономного контура регуляции сердечного ритма.

Таблица 4

Показатели вариабельности ритма сердца у крыс Вистар после периода восстановления (M±SD)

Table 4

HRV indices of Wistar rats after recovery (M±SD)

Показатели	Группы			
	Контроль (n = 12)	1	2	3
		80 мкг/кг (n = 12)	250 мкг/кг (n = 12)	750 мкг/кг (n = 12)
Статистические показатели				
ЧСС, уд/мин	410,7±36,3 ^{2, 3}	421,8±36,3 ^{2, 3}	454,89±21,2*, ¹	467,7±28,6*, ¹
RRNN, мс	147,2±13,4 ^{2, 3}	143,3±12,8 ^{2, 3}	132,17±6,3*, ¹	128,8±8,4*, ¹
SDNN, мс	148,3±79,6 ^{2, 3}	96,5±56,5 ²	43,56±38,1*, ¹	68,2±53,1*
RMSSD, мс	11,6±3,9 ^{2, 3}	9,4±3,1 ²	6,08±2,7*, ¹	7,6±3,4*
pNN3, %	72,9±24,2	74,0±16,3	57,42±29,7	64,5±22,8
pNN5, %	64,8±29,0 ²	63,3±20,4 ²	40,92±25,7*, ¹	53,2±27,6
pNN10, %	46,1±27,0 ²	41,2±19,5 ²	21,50±18,1*, ¹	31,4±22,9
CV, %	103,1±59,4 ^{2, 3}	65,5±35,3 ²	32,72±27,4*, ¹	53,9±43,3*
Геометрические показатели				
Мо, мс	148,1±14,1 ^{2, 3}	142,2±14,5 ^{2, 3}	131,75±6,1*, ¹	129,8±8,7*, ¹
АМо, мс	41,5±10,4	48,6±7,7	47,25±12,8	44,1±8,2
ВР, мс	57,1±17,7 ^{1, 2, 3}	43,1±13,5*, ²	29,17±11,9*, ¹	37,4±17,5*
ИВР, отн.ед.	0,9±0,7 ²	1,2±0,4 ²	1,86±0,9*, ¹	1,5±1,0
ПАПР, отн.ед.	0,3±0,1 ¹	0,4±0,1*	0,31±0,1	0,3±0,1
Спектральные (частотные) показатели				
TP, мс ²	154368,4±107592,2 ^{2, 3}	90437,9±80948,1 ^{2, 3}	31034,20±17772,4*, ¹	35645,9±37519,9*, ¹
HF, мс ²	15770,7±10912,5 ^{2, 3}	10485,4±5650,6 ²	4669,63±4747,9*, ¹	6713,0±4875,6*
LF, мс ²	31322,6±24389,3 ^{1, 2, 3}	11205,5±7646,4*	7015,39±7755,9*	6656,1±5645,0*
VLF, мс ²	107275,1±88786,7 ^{2, 3}	68747,0±72660,6 ²	19349,18±11384,9*, ¹	22276,8±32937,5*
HF, %	15,7±16,2	17,8±15,9	16,52±13,8	27,6±19,3
LF, %	21,6±11,4	19,8±9,6	19,80±12,6	21,1±5,7
VLF, %	62,7±24,1	62,4±24,1	63,68±23,4	51,3±21,9
LF/HF	3,0±2,8 ¹	1,1±0,4*, ²	1,78±1,0 ¹	2,0±3,8
IC	20,2±26,0	8,4±7,8	15,58±18,6	11,0±25,6

Примечание: p<0,05: * – по сравнению с группой контроля, ¹ – по сравнению с группой 80 мкг/кг, ² – по сравнению с группой 250 мкг/кг, ³ – по сравнению с группой 750 мкг/кг

Note: p<0.05 compared to: * –control group, ¹ – group 80 µg/kg, ² – group 250 µg/kg, ³ – group 750 µg/kg

В основе установленных в нашей работе эффектов тафтцина-ППП могут находиться следующие механизмы. Известно, что тафтцин-ППП ингибирует ферменты, катаболизирующие деградацию эндогенных опиоидов и таким образом увеличивает время их полураспада [25]. Также тафтцин-ППП изменяет метаболизм катехоламинов и серотонина в структурах лимбической системы и оказывает влияние на активность тирозин- и триптофангидроксилазы [26]. Кроме того, для тафтцина-ППП отмечена аллостерическая регуляция ГАМК-рецепторов и дофаминовых рецепторов [27]. Данные механизмы лежат в основе его анксиолитического, антидепрессантного, антиастенического и других эффектов [4]. Поэтому можно полагать, что вышеуказанные механизмы могут находиться в основе установленных в работе эффектов пептида.

Также следует отметить, что характер эффектов пептида в различных использованных дозах в данном исследовании является характерным для целого ряда регуляторных пептидов и в литературе описывается как U-эффект. В частности, U-образная кривая эффектов была установлена при использовании АКТГ₄₋₇-ППП и АКТГ₆₋₉-ППП, когда их выраженность была наибольшей в низких и высоких дозах, а в средних дозах нивелировались или меняли свою направленность. Предполагается, что в основе данного эффекта может лежать активация разных рецепторов и/или систем внутриклеточной сигнализации, которая зависит от количества введенного лиганда [28, 29]. Поэтому представляется актуальным в дальнейшем проведение исследований по вовлеченности рецепторного аппарата клетки и систем вторичных мессенджеров в реализацию эффектов тафтцина и глипролинов.

Заключение. Регуляторный пептид тафтцин-ППП при однократном введении в условиях физической активности оказывает выраженное дозозависимое влияние на показатели ВРС крыс. В дозе 80 мкг/кг пептид обладает выраженным адаптогенным эффектом в виде поддержания исходного уровня функционирования регуляторных

механизмов как при физической нагрузке, так и в период восстановления. В дозе 250 мкг/кг пептид вызвал дезорганизацию вегетативной регуляции на уровне автономного и центрального контуров сердечного ритма. Введение пептида в дозе 750 мкг/кг стабилизировало механизмы регуляции сердечного ритма при повышенной физической активности, однако вызывало дисбаланс регуляции сердечного ритма в период восстановления. Таким образом, представляется перспективным дальнейшее изучение механизмов действия пептида тафтцин-ППП в дозе 80 мкг/мл на нейрогуморальную регуляцию и особенности изменения ВРС в условиях стресса.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Koroleva SV, Nikolaeva AA, Ashmarin IP. Types of bioinformatic programs in the continuum of regulatory peptides and non-peptide mediators. Traits of interaction of dopamine and serotonin systems. *Neurochemical Journal*. 2012;(6):132–143. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1819712412020031>
2. Хавинсон ВХ. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):165–177. DOI: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>
3. Андреева ЛА, Мезенцева МВ, Наровлянский АН, и др. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противомикробной и иммуномодулирующей активностью. *Инфекция и иммунитет*. 2011;1(2):171–176. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-171-176>

4. Koroleva SV, Mjasoedov NF. Physiological effects of selank and its fragments. *Biology Bulletin*. 2019;46(4):407-414. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1062359019040071>
5. Ясенявская АЛ, Самотруева МА, Цибизова АА, и др. Влияние нейропептидов на психоэмоциональное состояние в условиях «социального» стресса. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020;(3):37-45. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-3/05>
6. Петровский АК, Петровская АЮ, Косенко МВ, и др. Адаптогенная активность семакса и селанка: экспериментальное исследование. *Медицинский альманах*. 2017;1(46):114-118.
7. Самотруева МА, Ясенявская АЛ, Башкина ОА, и др. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса. *Фармация и фармакология*. 2019;7(4):224-230. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230>
8. Фоменко ЕВ, Иванов АВ, Бобынцев ИИ, и др. Влияние селанка на морфологическое состояние гепатоцитов крыс при остром иммобилизационном стрессе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;(4):108-114. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-4/19>
9. Фоменко ЕВ, Бобынцев ИИ, Иванов АВ, и др. Морфологическое состояние гепатоцитов крыс при остром эмоционально-болевым стрессе на фоне применения селанка. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;(3):51-57. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-3/08>
10. Прокудина ЕС, Горбунов АС, Казаков ВА, и др. Морфофункциональные аспекты повреждения сердца при иммобилизационном стрессе у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(2):248-257. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0869813919020110>
11. Gorbacheva AM, Berdalin AB, Stulova AN, et al. Changes in Sympathetic Innervation of Rat Caudal Artery in Experimental Myocardial Infarction. Effect of Semax Peptide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(4):476-480. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3442-y>
12. Баевский РМ, Иванов ГГ, Гаврилушкин АП, и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2002;(24):65-87.
13. Михин ВП, Коробова ВН, Харченко АВ, и др. Значения параметров вариабельности ритма сердца с использованием краткосрочных записей у больных с острой коронарной патологией в условиях госпитальной и постгоспитальной реабилитации. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;2(66):39-43. DOI: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-2\(66\)-39-43](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-2(66)-39-43)
14. Морозова МП, Лукошкова ЕВ, Гаврилова СА. Особенности оценки вариабельности ритма сердца у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;101(3):291-307.
15. Mukhina AY, Medvedeva OA, Svishcheva MV, et al. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(2):226-228. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04496-y>
16. Mukhina AY, Mishina ES, Bobyntsev II, et al. Morphological Changes in the Large Intestine of Rats Subjected to Chronic Restraint Stress and Treated with Selank. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(2):281-285. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04868-9>
17. Курьянова ЕВ, Трясучев АВ, Ступин ВО, и др. Влияние гексаметония, атропина, анаприлина и их комбинации на вариабельность сердечного ритма крыс. *Биомедицина*. 2019;(3):59-70. DOI: <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-59-70>
18. Kastyro IV, Reshetov IV, Khamidulin GV, et al. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2020;492(1):121-123. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1607672920030023>
19. Kur'yanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO. Features of the Effects of Serotonin and Dopamine on Changes in Heart Rate Variability in Non-Linear Rats under Conditions of Acute Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;174(2):185-189. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05670-z>
20. Курьянова ЕВ, Теплый ДВ. Вариабельность сердечного ритма самцов и самок нелинейных крыс и ее изменения при блокаде синтеза катехоламинов. *Бюллетень Сибирского*

отделения Российской академии медицинских наук. 2009;29(6):38-42.

21. Кириллина ТН, Усачева МА, Белкина ЛМ. Особенности нейровегетативной регуляции у крыс с разной устойчивостью к стрессу, оцениваемые по вариабельности параметров гемодинамики. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;142(10):376-381.

22. Малинина ЕВ, Королев ИБ, Гноевая ВА Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у крыс при воздействии высокодисперсного аэрозоля на примере прибора, имитирующего электронную сигарету. Клиническая патофизиология. 2018;24(3):74-82.

23. Бердалин АБ, Гаврилова СА, Голубева АВ, и др. Влияние семакса на апоптотическую гибель кардиомиоцитов крыс при необратимой ишемии и ишемии-реперфузии. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2011;19(2):13-20. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ201122-2>

24. Коробова ВН, Ворвуль АО, Бобынцев ИИ, и др. Вариабельность сердечного ритма крыс-самок Вистар в условиях различной физической активности. Человек и его здоровье. 2022;25(3):32-41. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/04>

25. Зозуля АА, Кост НВ, Соколов ОЮ, и др. Ингибирующий эффект селанка на активность энкефалиндеградирующих ферментов как один из возможных механизмов его анксиолитического действия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001;131(4):376-378.

26. Зозуля АА, Незнамов ГГ, Сюняков ТС, и др. Эффективность и возможные механизмы действия нового пептидного анксиолитика Селанка при терапии генерализованного тревожного расстройства и неврастении. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008;108(4):38-49.

27. V'yunova TV, Andreeva, LA, Shevchenko KV, et al. Peptide regulation of specific ligand-receptor interactions of GABA with the plasma membranes of nerve cells. Neurochemical Journal. 2014;31(8):259-264. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1819712414040114>

28. Vorvul AO, Bobyntsev II, Svishcheva MV, et al. The peptide ACTH4-7-PGP corrects behavior and corticosterone levels in rats in chronic stress. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2022;52:574-581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01277-5>

29. Vorvul AO, Bobyntsev II, Medvedeva OA, et al. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. Neuropeptides. 2022;93:102247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102247>

References

1. Koroleva SV, Nikolaeva AA, Ashmarin IP. Types of bioinformatic programs in the continuum of regulatory peptides and non-peptide mediators. Traits of interaction of dopamine and serotonin systems. Neurochemical Journal. 2012;(6):132-143. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1819712412020031>

2. Khavinson VK. Peptide medicines: past, present, future. Clinical Medicine (Russian Journal). 2020;98(3):165-177. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>

3. Andreeva LA, Mezentsева MV, Narovlianskiy AN, et al. The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have anti-infection and immune-modulating activity. Russian Journal of Infection and Immunity. 2011;1(2):171-176. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-171-176>

4. Koroleva SV, Mjasoedov NF. Physiological effects of selank and its fragments. Biology Bulletin. 2019;46(4):407-414. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1062359019040071>

5. Yasyavskaya AL, Samotrueva MA, Tsbizova AA, et al. Influence of neuropeptides on psychoemotional state under conditions of "social" stress. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2020;(3):37-45. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2020-3/05>

6. Petrovsky AK, Petrovskaya AYU, Kosenko MV, et al. Adaptogenic activity of semax and selank: experimental research. Medicinskij al'manah. 2017;1(46):114-118. Russian.

7. Samotrueva MA, Yasyavskaya AL, Bashkina OA, et al. Glyprolines as modulators of immunoreactivity within conditions of "social" stress. Pharmacy & Pharmacology. 2019;7(4):224-230. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-4-224-230>

8. Fomenko EV, Ivanov AV, Bobyntsev II, et al. Selank influence on morphological state of rat hepatocytes under acute restraint stress. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2017;(4):108-114. Russian. DOI:

<https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-4/19>

9. Fomenko EV, Bobyntsev II, Ivanov AV, et al. Morphological state of rat hepatocytes under acute emotional and painful stress and Selank application. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2018;(3):51-57. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-3/08>

10. Prokudina ES, Gorbunov AS, Kazakov VA, et al. Morpho-functional aspects of the heart damage during immobilization stress in rats. Russian Journal of Physiology. 2019;105(2):248-257. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0869813919020110>

11. Gorbacheva AM, Berdalin AB, Stulova AN, et al. Changes in Sympathetic Innervation of Rat Caudal Artery in Experimental Myocardial Infarction. Effect of Semax Peptide. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2016;161(4):476-480. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3442-y>

12. Bayevskiy RM, Ivanov GG, Gavrillushkin AP, et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). Vestnik aritmologii. 2002;(24):65-87. Russian.

13. Mikhin VP, Korobova VN, Kharchenko AV, et al. Heart rate variability parameters' values with the use of short-term records in patients with acute coronary pathology in hospital and post-hospital rehabilitation. Journal of Volgograd State Medical University. 2018;2(66):39-43. Russian. DOI: [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-2\(66\)-39-43](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-2(66)-39-43)

14. Morozova MP, Lukoshkova EV, Gavrillova SA. Some aspects of heart rate variability estimation in rats. Russian Journal of Physiology. 2015;101(3):291-307. Russian.

15. Mukhina AY, Medvedeva OA, Svishcheva MV, et al. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;167(2):226-228. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04496-y>

16. Mukhina AY, Mishina ES, Bobyntsev II, et al. Morphological Changes in the Large Intestine of Rats Subjected to Chronic Restraint Stress and Treated with Selank. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020;169(2):281-285. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04868-9>

17. Kuryanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO, et al. Effect of hexametonium, atropine, anaprilin and their combination on the heart rate variability in rats. Journal Biomed. 2019;(3):59-70.

Russian. DOI: <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-59-70>

18. Kastyro IV, Reshetov IV, Khamidulin GV, et al. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats. Doklady Biochemistry and Biophysics. 2020;492(1):121-123. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1607672920030023>

19. Kur'yanova EV, Tryasuchev AV, Stupin VO. Features of the Effects of Serotonin and Dopamine on Changes in Heart Rate Variability in Non-Linear Rats under Conditions of Acute Stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2022;174(2):185-189. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-023-05670-z>

20. Kurjanova EV, Teplyj DL. Heart rate variability in male and female nonlinear rats and its changes by catecholamines synthesis blockade. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2009;29(6):38-42. Russian.

21. Kirillina TN, Usacheva MA, Belkina LM. Features of neurovegetative regulation in rats with different resistance to stress, estimated by variability of hemodynamic parameters. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Russian. 2006;142(10):376-381.

22. Malinina EV, Korolev IB, Gnoevaya VA. Features of vegetative regulation of cardiac rhythm in rats when exposed to a highly dispersed aerosol by means of a device that simulates the electronic cigarette. Clinical pathophysiology. 2018;24(3):74-82. Russian.

23. Berdalin AB, Gavrillova SA, Golubeva AV, et al. Semax influence on rat cardiomyocyte apoptotic cell death in irreversible ischemia and ischemia-reperfusion. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2011;19(2):13-20. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ201122-2>

24. Korobova VN, Vorvul AO, Bobyntsev II, et al. Heart rate variability in female Wistar rats under conditions of different physical activity. Humans and their health. 2022;25(3):32-41. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-3/04>

25. Zozulya AA, Kost NV, Sokolov OYu, et al. The inhibitory effect of selank on the activity of enkephalin-degrading enzymes as one of the possible mechanisms of its anxiolytic action. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Russian. 2001;131(4):376-378.

26. Zozulia AA, Neznamov GG, Siuniakov

TS, et al Efficacy and possible mechanisms of action of a new peptide anxiolytic selank in the therapy of generalized anxiety disorders and neurasthenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(4):38-49. Russian.

27. V'yunova TV, Andreeva, LA, Shevchenko KV, et al. Peptide regulation of specific ligand-receptor interactions of GABA with the plasma membranes of nerve cells. *Neurochemical Journal*. 2014;31(8):259-264. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1819712414040114>

28. Vorvul AO, Bobyntsev II, Svishcheva MV, et al. The peptide ACTH4-7-PGP corrects behavior and corticosterone levels in rats in chronic stress. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52:574-581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01277-5>

29. Vorvul AO, Bobyntsev II, Medvedeva OA, et al. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides*. 2022;93:102247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102247>

Статья поступила в редакцию 10 января 2023 г.
Поступила после доработки 11 марта 2023 г.
Принята к печати 25 апреля 2023 г.

Received 10 January 2023

Revised 11 March 2023

Accepted 25 April 2023

Информация об авторах

Виктория Николаевна Коробова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии, заведующий лабораторией патофизиологии сердца НИИ общей патологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: viktoria.korobova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-3435>.

Антон Олегович Ворвиль, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, старший научный сотрудник НИИ общей патологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: vorvul1996@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1529-6014>.

Игорь Иванович Бобынцев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: bobig@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>.

Людмила Александровна Андреева, кандидат химических наук, заместитель заведующего лабораторией молекулярной фармакологии пептидов НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: landr@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>.

Николай Федорович Мясоедов, доктор химических наук, заведующий лабораторией молекулярной фармакологии пептидов НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: nfm@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>.

Information about the authors

Viktoria N. Korobova, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Pathophysiology, Head of the Laboratory of Heart Pathophysiology, Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: viktoria.korobova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2737-3435>.

Anton O. Vorvul, Cand. Sci. (Medicine), Assistant at the Department of Pathophysiology, Senior Researcher, Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: vorvul1996@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1529-6014>.

Igor I. Bobyntsev, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Director of the Research Institute of General Pathology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: bobig@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7745-2599>.

Lyudmila A. Andreeva, Cand. Sci. (Chemistry), Deputy Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, E-mail: landr@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3927-8590>.

Nikolay F. Myasoedov, Doct. Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory of Molecular Pharmacology of Peptides, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, E-mail: nfm@img.ras.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1294-102X>.